

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 1 1 月 2 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 3 3 7 3 5 2
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 3 7 3 5 2]

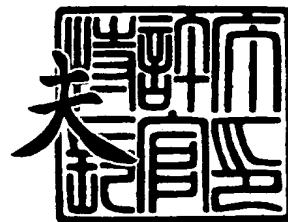
出 願 人 株式会社日立ハイテクノロジーズ
Applicant(s):

U.S. Appln. Filed 11-20-03
Inventor: M. Ishizawa et al
Mattingly Stanger & Malur
Docket H-1120

2 0 0 3 年 1 0 月 2 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 1102010241
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 G01N 35/00
【発明の名称】 自動分析装置
【請求項の数】 7
【発明者】

【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地
株式会社 日立ハイテクノロジーズ
設計・製造統括本部 那珂事業所内

【氏名】 石沢 雅人

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地
株式会社 日立ハイテクノロジーズ
設計・製造統括本部 那珂事業所内

【氏名】 有賀 洋一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市大字市毛 1 0 4 0 番地
株式会社 日立サイエンスシステムズ内

【氏名】 草野 和美

【特許出願人】

【識別番号】 501387839

【氏名又は名称】 株式会社 日立ハイテクノロジーズ

【代理人】

【識別番号】 100075096

【弁理士】

【氏名又は名称】 作田 康夫

【電話番号】 03-3212-1111

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 自動分析装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試薬を収容する試薬容器と、
該試薬容器から試薬を分注する、液面検出機能を備えた分注プローブと、
前記分注プローブから分注された試薬を収容する反応容器と、
該反応容器での試薬と試料の反応を測定する分析機構と、
を備えた自動分析装置において、
前記液面検出機能により測定された液面位置情報を記憶する記憶手段を備え、
該記憶手段に記憶された液面情報の時系列的な変化に基づき、現在の液面位置
を推定する液面推定機構を備え、かつ該液面推定機構による液面推定結果に基づ
き前記分注プローブの分注動作を制御する機能を備えたことを特徴とする自動分
析装置。

【請求項 2】

請求項 1 記載の自動分析装置において、
更に前記試薬容器中の試薬を攪拌する攪拌機構を備えたことを特徴とする自動
分析装置。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 記載の自動分析装置において、
前記液面推定機構は、試薬容器内の試薬液面高さ検出結果の時系列的な変化に
基づき、最小 2 乗法を用いて試薬液面位置を算出する機構であることを特徴とす
る自動分析装置。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 記載の自動分析装置において、
前記液面推定機構は、試薬容器内の試薬液面高さ検出結果の時系列的な変化に
基づき、前回の試薬分注時の液面高さとの差分幅を用いて試薬液面位置を算出す
る機構であることを特徴とする自動分析装置。

【請求項 5】

請求項 1～4 のいずれかに記載の自動分析装置において、
前記分注プローブでの試薬の分注時に、該分注プローブ外周に付着した持ちだし量を自動的に補正する機構を備えたことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 6】

請求項 1～4 のいずれかに記載の自動分析装置において、
試薬容器からの試薬の蒸発量を自動的に補正する機構を備えたことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 7】

請求項 1～6 のいずれかに記載の自動分析装置において、
前記液面推定機構で推定された液面高さと、前記液面検出機能で実際に測定された液面高さの違いが予め定められた値以上になったときには、分注動作時に通常の分注動作時に比較して広範囲に分注プローブを洗浄する機構を備えたことを特徴とする自動分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、血液、尿等の生体サンプルの定性・定量分析を自動で行う自動分析装置に係わり、特に一方の容器から他方の容器へ分注プローブにより液体を分注する機能を備えた自動分析装置に関する。

【0002】

【従来の技術】

自動分析装置は、血液や尿などの生体サンプルをサンプルが収容された容器から反応容器へ分注し、更に試薬が収容された試薬容器から、生体サンプルが分注された反応容器へ試薬を分注し、サンプルと試薬の混合液の色の変化を光度計の如き測定手段によって測定するものである。

【0003】

サンプル、試薬共に分注動作の際には分注対象の液体内へ分注プローブの先端を浸漬させるが、その浸漬深さが大きいほどプローブ外壁への液体付着量が増し、異なるサンプル、試薬間でのコンタミネーションが大きくなる。そこで、分注

プローブの浸漬深さを極力低減する為に、容器内の液体の液面を検出しプローブの先端が液面より僅かに下に達した位置でプローブの下降動作を停止させ、次いでプローブ内へ所定量の液体を吸引するように動作制御する手法が一般的に行われている。この場合、液面を正確に検知する技術が重要となる。液面を検知する技術としては、分注プローブと液体の間の静電容量変化を測定する方法、分注プローブ内の圧力変化を測定する方法等さまざまな方法が提案されている。

【0004】

サンプル、試薬を分注する際には回りの空気を巻き込んで液面に泡が生じる場合がある。その場合、静電容量測定方式（分注プローブと液体が接触すると静電容量が大きく変化することを利用）では泡の表面に分注プローブが接触した時点で、その点を液面と誤認識し、所定量の試薬、サンプルが分注できない可能性があった。特許文献1には、泡を液面と誤認識しないよう、液面検知回路をオフにする機能と、先に反応管に吐出した試薬等の液量の数値から、反応管中の試薬等とサンプル分注を行うピペットプローブとの接触を最低限に抑えるのに必要なピペットプローブ下降位置を算出し、この算出値に基づきピペットプローブの下降を停止させる手段を備えた自動分析装置が開示されている。

【0005】

【特許文献1】

特開平6-148207号公報

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

一部の試薬には沈殿し易い組成の試薬、且つ界面活性剤を含有し泡立ち易い試薬も存在する。この試薬の場合は安定した分析結果を得るために、装置分析動作中に周期的に試薬を攪拌し試薬容器内の試薬濃度を均一化する必要が生じ、結果的として攪拌動作後に試薬液面上に泡が発生し、特定回数攪拌後は試薬液面上に泡の層が生ずる可能性がある。

【0007】

この為に試薬容器内の試薬液面を検出時に真の液面ではなく泡の層を検知してしまい、プローブの先端が液面に到達せずに分注してしまい、つまり液体の試薬

ではなく泡の試薬を分注し、期待量の試薬を分注できず最終的に分析結果異常となる危険性を有していた。

【0008】

上記特許文献1に記載の技術では、反応管に実際に吐出した試薬等の液量を用いて反応管の中に入っている試薬等の液面を算出しているが、この方法では始めから試薬容器に入っている試薬の液面に泡が発生した場合に、試薬の液面を算出することはできない。

【0009】

本発明の目的は、試薬容器に入っている試薬の液面に泡が生じて、液面を検出できる手段を備えた自動分析装置を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】

試薬容器中の試薬の液面は、試薬容器を自動分析装置にセットした当初は泡が発生していない状態にあることが普通である。その後、試薬容器内の試薬濃度を均一化するために、装置分析動作中に周期的に試薬を攪拌するごとに泡が発生して、液面検知が不安定になる。本発明は、上記目的を達成するため、攪拌回数が少ない段階での分注動作後の液面高さの推移を記憶しておき、該液面高さの推移を外挿して、泡が発生した場合でも、現在の液面を推定する機能を備えた自動分析装置を特徴とするものである。

【0011】

【発明の実施の形態】

以下に本発明の実施例を図1から順を追って説明する。

【0012】

図1は一般的な自動分析装置の分注機構周辺部概略図を示す。各部の機能は公知のものである為、詳細についての記述は省略する。サンプリング機構1のサンプリングアーム2は上下すると共に回転し、サンプリングアーム2に取り付けられたプローブ105を用いて、左右に回転するサンプルディスク102に配置されたサンプル容器101内の試料7を吸引し、反応容器106へ吐出するように構成されている。本図からもわかるように試料容器101のサンプルディスク

102への配置はサンプルディスク102上へ直接配置する場合や試験管（図示は無い）上にサンプル容器101を載せる事も可能なユニバーサルな配置に対応可能な構造のものが一般的である。

【0013】

図1における自動分析装置の構成をさらに説明する。回転自在な試薬ディスク125上には分析対象となる複数の分析項目に対応する試薬のボトル112が配置されている。可動アームに取り付けられた試薬分注プローブ110は、試薬ボトル112から反応容器106へ所定量の試薬を分注する。

【0014】

サンプル分注プローブ105は、サンプル用シリンジポンプ107の動作に伴ってサンプルの吸引動作、及び吐出動作を実行する。試薬分注プローブ110は、試薬用シリンジポンプ111の動作に伴って試薬の吸引動作、及び吐出動作を実行する。各サンプルのために分析すべき分析項目は、キーボード121、又はCRT118の画面のような入力装置から入力される。この自動分析装置における各ユニットの動作は、コンピュータ103により制御される。

【0015】

サンプルディスク102の間欠回転に伴ってサンプル容器101はサンプル吸引位置へ移送され、停止中のサンプル容器内にサンプル分注プローブ105が降下される。その降下動作に伴って分注プローブ105の先端がサンプルの液面に接触すると液面検出回路151から検出信号が出力され、それに基づいてコンピュータ103が可動アーム2の駆動部の降下動作を停止するよう制御する。次に分注プローブ105内に所定量のサンプルを吸引した後、分注プローブ105は上死点まで上昇する。分注プローブ105がサンプルを所定量吸引している間は、分注プローブ105とサンプル用ポンプ107流路間の吸引動作中の流路内圧力変動を圧力センサ152からの信号を用い圧力検出回路153で監視し、吸引中の圧力変動に異常を発見した場合は所定量吸引されていない可能性が高い為、当該分析データに対しアラームを付加する。

【0016】

次にサンプリングアーム2が水平方向に旋回し反応ディスク109上の反応容

器 106 の位置でサンプル分注プローブ 105 を下降し反応容器 106 内へ保持していたサンプルを吐出する。サンプルが入った反応容器 106 が試薬添加位置まで移動された時に、該当する分析項目に対応した試薬が試薬分注プローブ 110 から添加される。サンプル、及び試薬の分注に伴って試料容器 101 内のサンプル、及び試薬ボトル 112 内の試薬の液面が検出される。サンプル、及び試薬が加えられた反応容器内の混合物は、攪拌器 113 により攪拌される。反応容器列の移送中に複数の反応容器が光源 114 からの光束を横切り、各混合物の吸光度、あるいは発光値が測定手段としての光度計 115 により測定される。吸光度信号は、A/D 変換器 116 を経由しインターフェース 104 を介してコンピュータ 103 に入り、分析項目の濃度が計算される。分析結果は、インターフェース 104 を介してプリンタ 117 に印字出力するか、又は CRT 118 に画面出力すると共に、メモリとしてのハードディスク 122 に格納される。測光が終了した反応容器 106 は、洗浄機構 119 の位置にて洗浄される。洗浄用ポンプ 120 は、反応容器へ洗浄水を供給すると共に、反応容器から廃棄を排出する。図 1 の例では、サンプルディスク 102 に同心円状に 3 列のサンプル容器 101 がセットできるように 3 列の容器保持部が形成されており、サンプル分注プローブ 105 によるサンプル吸引位置が各々の列に 1 個ずつ設定されている。

【0017】

次に、試薬容器内に発生した気泡の悪影響について図 2 を用い以下に説明する。前述の通り一部の試薬には沈殿し易い組成の試薬、且つ界面活性剤を含有し泡立ち易い試薬も存在する。これらの試薬を用い分析を行う場合は安定した分析結果を得るために、装置分析動作中に周期的に試薬を攪拌し試薬容器内の試薬濃度を均一化する必要が生じる。つまり結果的として攪拌動作後に試薬容器内の液面検知を行い吸引するが、試薬液面上に攪拌に伴う泡が発生し、特定回数攪拌後は試薬液面上に泡の層が発生してしまう可能性があった。図 2 内の“泡発生時の試薬液面高さ”が当該時の試薬液面位置の推移を示す。図 2 に示すように経過テスト数の増加に伴い試薬液面上に攪拌動作による泡が生成され、最終的には数 cm 程度の泡の層を形成することになる。しかしながら液面検知時の試薬液体内へ分注プローブの先端の浸漬深さはコンタミネーションを極力防ぐ為に液面より僅かに

下、具体的には2～4mm程度試薬に浸漬した位置でプローブの下降動作を停止させ、次いでプローブ内へ所定量の液体を吸引するように制御している。

【0018】

この為、図2に示すように“理想的な試薬液面高さ”、つまり真の液面高さと“泡発生時の試薬液面高さ”に数mm以上、具体的には約5mm以上の相違が試薬液面上の泡により存在した場合は、前述液面検知動作での試薬での浸漬深さでは真の液面まで到達せず、真の液面から液体の試薬を吸引せず、真の液面の上に生成された泡の試薬を分注し、最終的に分析結果異常となる危険性を有していた。

【0019】

次に図2、及び図3を用い本発明の一実施例を以下に説明する。前述の通り“理想的な試薬液面高さ”、つまり真の液面高さと“泡発生時の試薬液面高さ”の差異は経過テスト数の増加に伴い増加するが、図2に示すように経過テスト数が40テスト付近、つまり実施された攪拌動作数が少ない場合には泡の発生が僅かであるために当該間の明確な液面高さ差異は存在しない。本発明ではこの泡が発生し得ない分析開始後数十テスト以内での理想的な液面高さの推移を利用し、当該範囲での液面推移から以降の経過テスト数に伴う試薬液面高さを推定する。図3に示す一実施例では分析開始後20テスト間の液面高さ推移を利用し最小2乗法による近似式を描いた場合の“泡発生時の試薬液面高さ”と“近似式による液面高さ”の推移をそれぞれ示す。図3から判るように“近似式による液面高さ”推移は図2に示す“理想的な試薬液面高さ”と同等であり、つまり真の液面高さの推移そのものを示していると言える。従い一具体例を挙げると分析動作中に近似式から算出された真の液面高さの推移を期待値として監視し、期待される液面高さ液面検知動作で試薬上の泡により前述期待される液面高さより、液面検知が早めに入力されても停止せず、更に特定量下降して期待される液面まで下降し、更に数mm程度試薬に浸漬することにより、泡の層を間違いなく通過し、且つ液面まで確実に到達し特定量の試薬を分注することが可能となる。

【0020】

尚、前述具体例では最小2乗法により近似線を描き“近似式による液面高さ”を算出したが、最小2乗法に固執することは無く、経過テスト毎の試薬液面差異

から算出される傾きから近似式を描いても構わず、本発明で近似式を算出する手法を限定する必然性はない。

【0021】

次に前述真の液面位置を更に理想的な手法で最適値に補正する、複数の手段について図4を用い説明する。

【0022】

先ず近似式による算出精度を低下させる要因としては下記項目等が挙げられる。

- ①近似線の算出対象データ内の液面高さ異常推移データ
- ②プローブ外周に付着する試薬の持ち出し。
- ③試薬ボトル内試薬の蒸発

【0023】

①の詳細を下記する。近似線の算出対象データ内で検出された液面高さに突出する推移を示すデータが存在した場合は近似線の傾きを過剰に上昇、或いは減少させてしまう可能性がある。しかし、システム上で対象データの正常推移範囲、或いは正常データ幅を定義し、これらの許容値以外となった場合は近似線の算出対象として排除する構成とすることで、近似線の精度を何ら低下させること無く真の液面を算出することが可能となる。

【0024】

次に②の詳細を下記する。図4に示すように算出された“近似式による液面高さ”は期待値であるが、攪拌動作に伴う発生した泡の層に浸漬し真の液面位置から吸引する動作を行った場合は、プローブ外周に付着する試薬の持ちだし量（プローブ外周部に付着して持ち出され、プローブ洗浄機構で洗浄されたため失われた試薬量）が近似式を算出した分析開始後数十テスト以内の場合と比較すると大幅に増加し、近似式で算出される液面位置から更に低下することが容易に想像される。このために図4内の“近似式による液面高さ”から更に持ちだし量を減算して期待液面高さを補正することにより、図4内“持ち出し量を補正し最適化した液面高さ”に示すように真の液面高さに容易に最適化することが可能となる。又、補正值として扱われる具体的な数値としては1吸引動作当り $5\mu\text{l}$ 程度が妥

当な値と考える。本持ちだし量は当然泡の層の高さにより比例し増減するが、システムでは“近似式による液面高さ”から導き出される期待値から、当該液面時に検出した液面高さより、泡の発生有無、又層の高さも推定することができるため泡の層の高さに比例し持ち出し量を最適化する構成も容易に実現可能となる。

【0025】

次に③の詳細を下記す。近似線の算出対象データ内で検出された液面高さに蒸発に依る異常な減位を示すデータが存在した場合、近似線の傾きを必要以上に減少させてしまう可能性がある。この場合も蒸発が発生し得る長期間、具体的には数週間の間に液面検知が行われなかったかどうか、或いは突発的に発生したデータかどうかは前回液面検知した時間と当該時の時間間隔を監視することでシステムとして判断することができる。当該データが長期間放置された後の蒸発依存による差異と認識した場合は既に収集された近似式最小データ全てを、以降検知される液面の推移に合致するように減算し、近似式対象データとして取り込むことで蒸発が発生しても近似線の精度を何ら低下させることなく近似線を算出することが可能となる。一方突発的な場合は前述①と同様に算出対象から排除する構成で近似線の精度は保たれる。

【0026】

又、近似線算出後に蒸発が発生した場合でも長期間液面検知されなかった後の最初の液面検知動作では、当然泡の存在が皆無であり信頼できる液面位置であると推定できる。この為に前述同様、以降検知される液面の推移に合致するように近似式を補正することにより真の液面に追従することが容易に可能となる。

【0027】

又、別の実施例としては前述“近似式による液面高さ”から導き出される期待値と液面検出による液面位置を検知毎に比較し、泡の異常発生等の要因により異常に高い液面位置で検知した場合、或いは大幅な蒸発により期待値より異常に低い位置で検知した場合、前者は攪拌するパドルの異常による試薬の非均一化、後者は試薬の濃縮による濃度異常が考えられる。これらの場合は分析結果に異常データを出力する可能性がある為に、アラームを自動的に発生し出力し異常データの報告を防止するシステムも容易に構成することが可能である。

【0028】

前述した複数の実施例から判るように、液面検知時の高さ推移から期待される残液高さを推定する手法、言い換えればシリンジポンプの吸引量正確度、試薬ボトルの成形誤差、試薬ディスクの水平度誤差等の様々な物理的ばらつきを持った個体差を吸収した上で近似式による真の液面高さを算出することになり、高精度に真の液面位置を算出することを可能としている。この為に期待される液面位置をシステムで監視することにより装置の異常状態を容易に発見することができる。様々な応用機能へと繋げ高信頼性を有した装置を構築することが容易になる。また、推定された液面の高さと分注プローブで実測された液面の高さが異なる場合は、泡が発生していることが推定されるが、この場合、泡の高さ分だけ分注プローブの外周部に付着する試薬の付着範囲が広がることになる。これは試薬のコンタミネーションの原因になるため、もしこのようなことが検知された場合は、通常の試薬分注プローブの洗浄範囲を広げて洗浄を行うことが有効な場合がある。このため、推定された液面高さと実測された液面高さの差が一定値以上になったら、試薬分注プローブの洗浄範囲を広げるように予めプログラムしておいても良い。

【0029】

【発明の効果】

以上説明したように本発明によれば、試薬容器内の試薬液面上に泡、或いは泡の層が存在した場合、真の液面ではなく泡の層を検知してしまい、プローブの先端が液面に到達せずに分注してしまい、つまり液体の試薬ではなく泡の試薬を分注し、最終的に分析結果異常となる危険性を有していたが、本発明を実施することにより、前述試薬上に泡の層が存在しても確実に試薬液面に到達し、期待量を定量吸引することができ、確実な吸引動作を行うことができ安定した分析結果を得ることができる自動分析装置を提供することが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明が適用される自動分析装置の全体構成を示す概略図。

【図2】

泡発生時の試薬液面高さ推移、及び理想的な試薬液面高さ推移。

【図 3】

本発明を適用した試薬液面高さ推移。

【図 4】

本発明を適用し、更に最適化した試薬液面高さ推移。

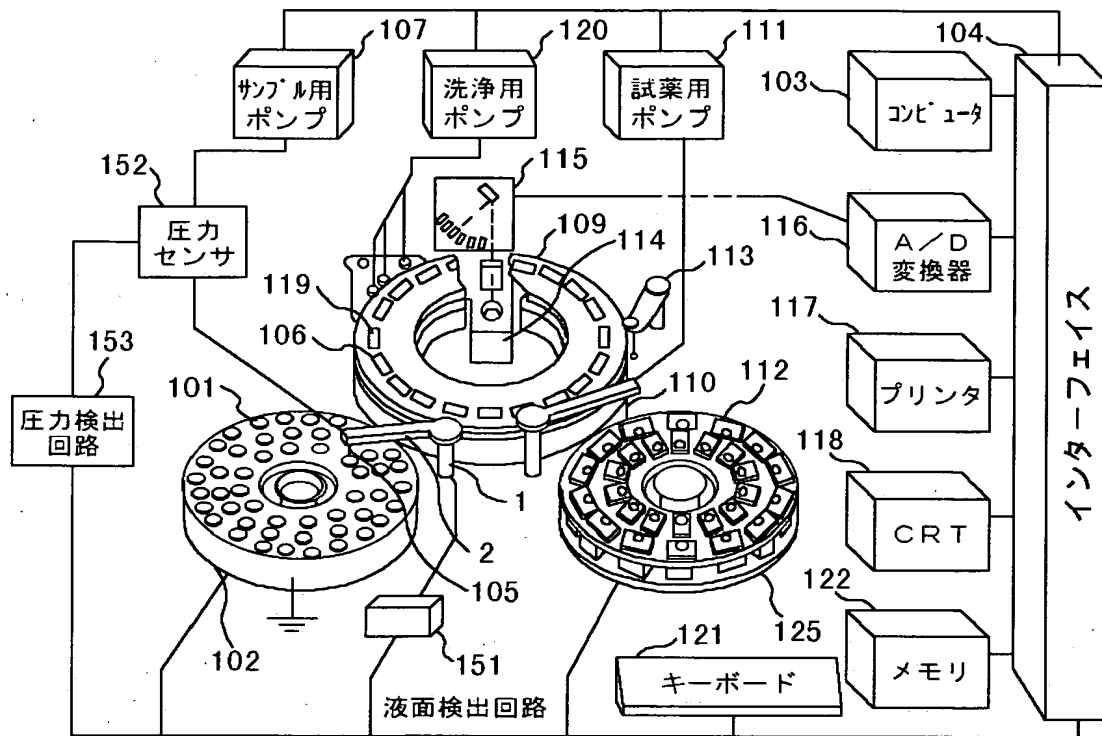
【符号の説明】

1…サンプリング機構、2…サンプリングアーム、7…試料、101…サンプル（試料）容器、102…サンプルディスク、103…コンピュータ、105…（サンプル分注）プローブ、106…反応容器、110…試薬分注プローブ、111…試薬用シリンジポンプ、112…試薬ボトル、118…CRT、121…キーボード、125…試薬ディスク、151…液面検出回路、152…圧力センサ。

【書類名】 図面

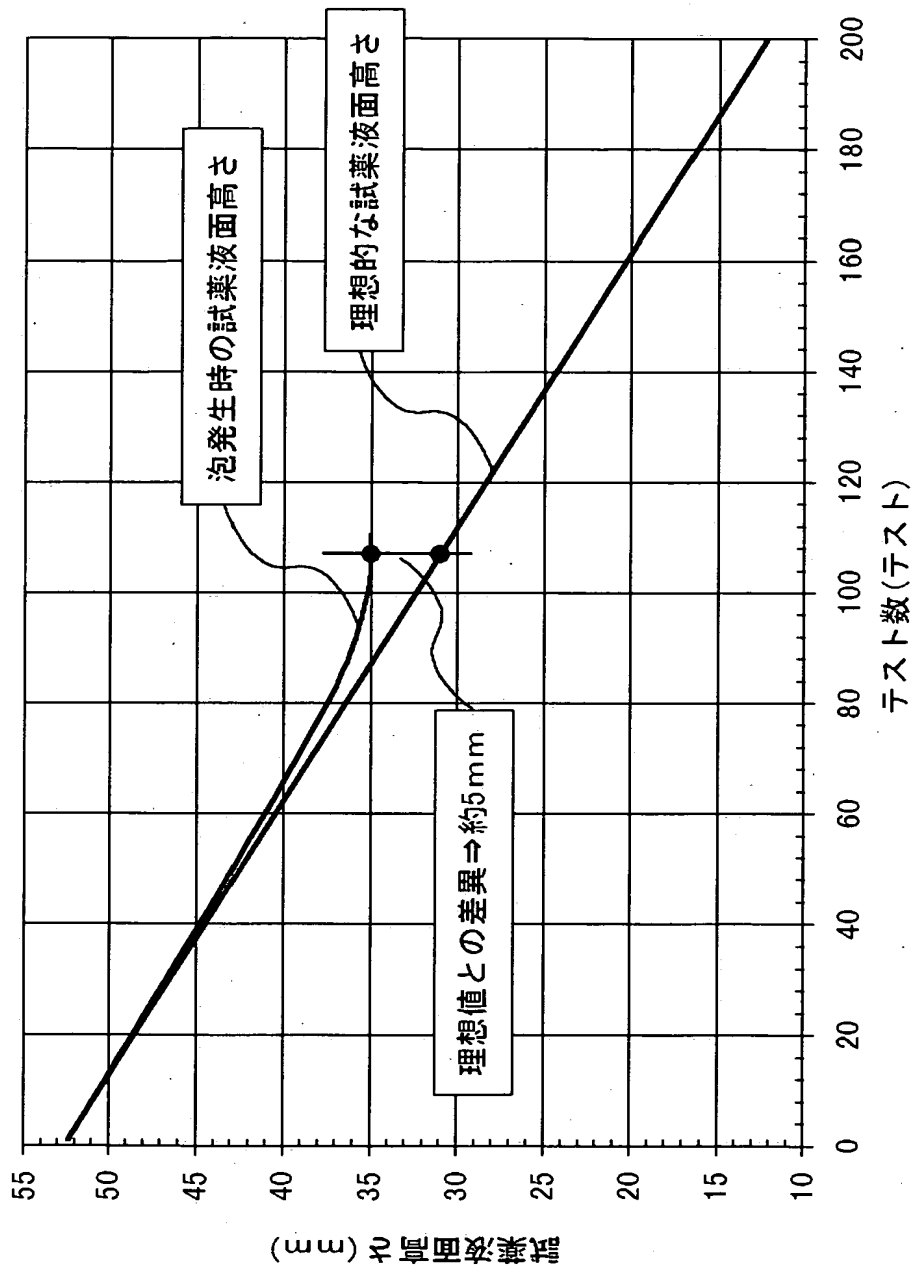
【図 1】

図 1



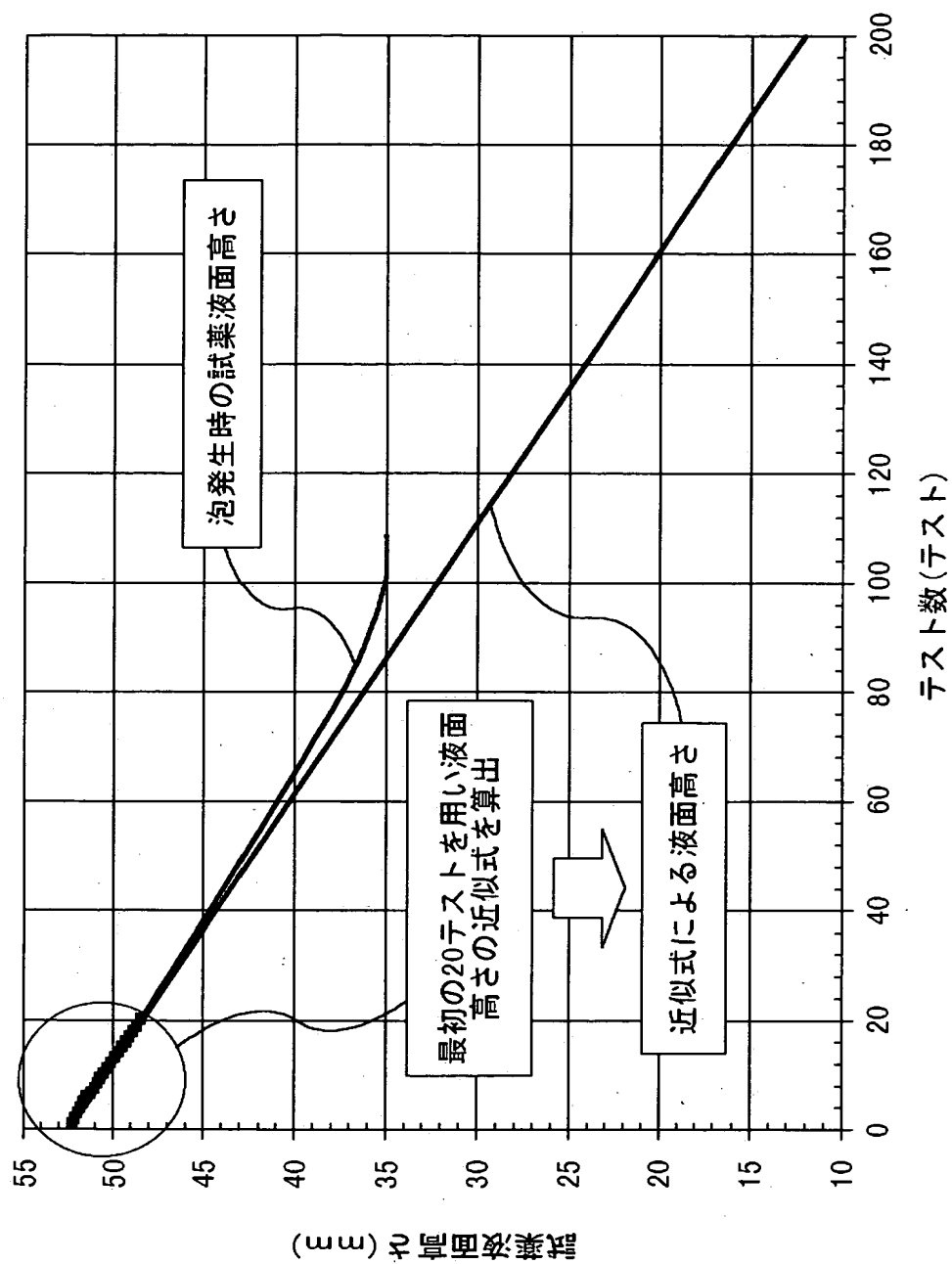
【図 2】

図 2



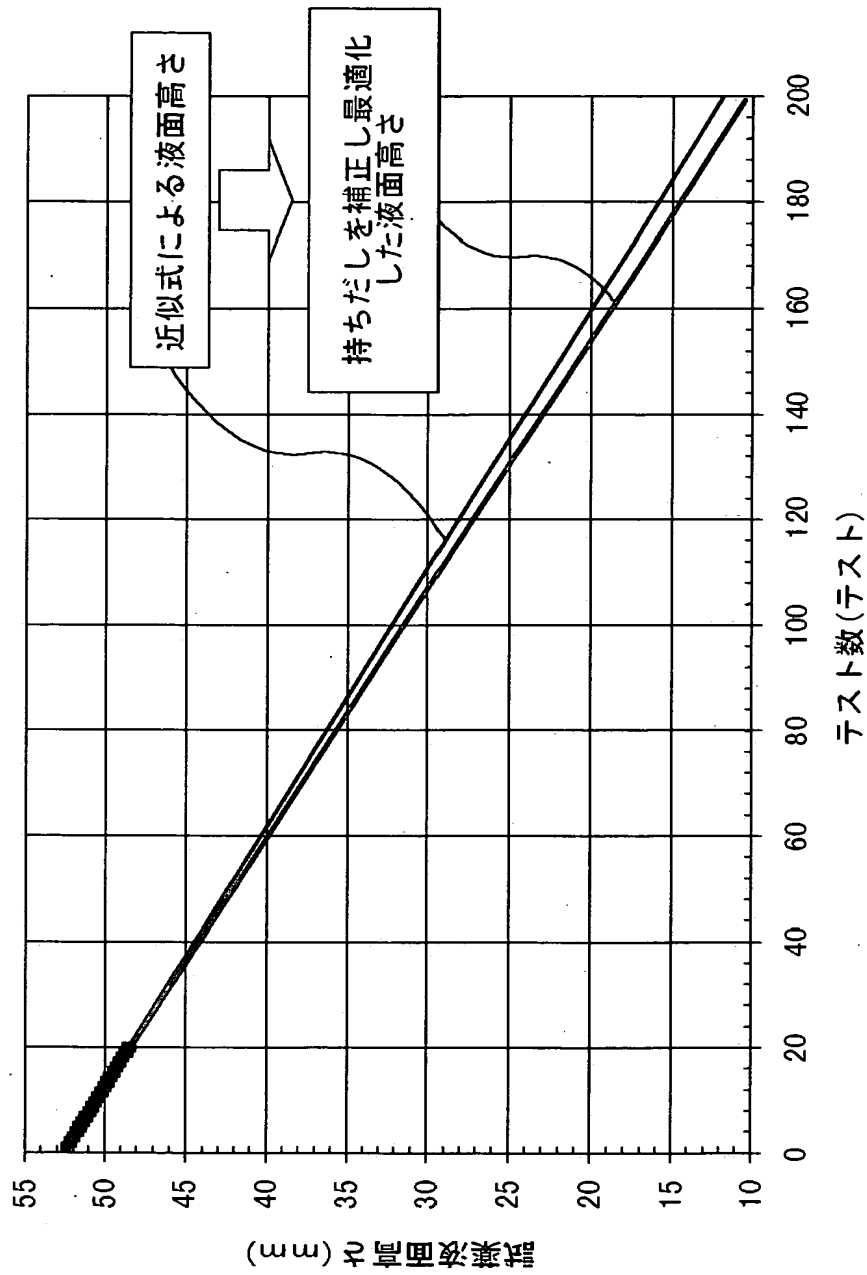
【図 3】

図 3



【図 4】

図 4



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

試薬上に泡、或いは泡の層が存在しても確実に試薬液面に到達し、期待量を確実に吸引し安定した分析結果に寄与することができる自動分析装置を提供すること。

【解決手段】

試薬を収容する試薬容器と、該試薬容器から試薬を分注する、液面検出機能を備えた分注プローブと、前記分注プローブから分注された試薬を収容する反応容器と、

該反応容器での試薬と試料の反応を測定する分析機構と、を備えた自動分析装置において、前記液面検出機能により測定された液面位置情報を記憶する記憶手段を備え、該記憶手段に記憶された液面情報の時系列的な変化に基づき、現在の液面位置を推定する液面推定機構を備え、かつ該液面推定機構による液面推定結果に基づき前記分注プローブの分注動作を制御する機能を備えた自動分析装置。

【選択図】 図3

認定・付加情報

| | |
|---------|----------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2002-337352 |
| 受付番号 | 50201755904 |
| 書類名 | 特許願 |
| 担当官 | 伊藤 雅美 2132 |
| 作成日 | 平成15年 1月 7日 |

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年11月21日

次頁無

特願 2 0 0 2 - 3 3 7 3 5 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 0 1 3 8 7 8 3 9]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 1 0 月 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都港区西新橋一丁目 2 4 番 1 4 号

氏 名

株式会社日立ハイテクノロジーズ